

Über Ursprung
und Wirkungsmechanismen
des Urokathepsins

von

KARL SELLINGER

=

1958

==

Aus der Medizinischen Poliklinik der Johannes-Gutenberg-
Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. Duesberg)

Über Ursprung und Wirkungsmechanismen des Urokathepsins.

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
an der Universität
Mainz



Vorgelegt von
Karl Sellinger
aus Schifferstadt

1. Berichterstatter: *Prinzberg, Dr. Meuser*

2. Berichterstatter: *Prof. Dr. Dursky*

Dekan: *Prof. Dr. Krausz*

Ich gebe die eidesstattliche Erklärung ab, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe, und diese noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.

(Karl Sellinger)

Tag der Promotion: *23. 11. 56*

Ich danke Herrn Prof. Dr. Duesberg und Herrn
Priv.Doiz.Dr. Merten für die Überlassung des Themas
sowie für die Unterstützung bei der Durchführung
der Versuche.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Über

Ursprung und Wirkungsmechanismen des Urokathepsins.

MERTEN berichtete 1947 über ein proteolytisches Enzym, das im schwach sauren Gebiet optimal bei pH 3,5 Hämoglobin spaltete und durch reduzierende Substanzen wie Cystein, SH-Glutathion, Ascorbinsäure sowie Blausäure nicht aktiviert, durch Jodessigsäure nicht gehemmt werden konnte. Wegen der Aktivität im schwach sauren Bereich wurde es in Analogie zu der im stark sauren Milieu wirksamen Proteinase, dem Uropepsin (UP), Urokathepsin (UK) genannt. Auffällig war seine erhöhte Ausscheidung bei allen Prozessen, die mit stärkeren Abwehrreaktionen einhergingen, so insbesondere bei akuten Infektionskrankheiten (Diphtherie, Typhus, Paratyphus) und bei allen exsudativen Tuberkulosen, aber auch bei anderen, nicht bakteriell bedingten fieberhaften Prozessen (MERTEN 1948, HENSELER). Eine Erhöhung der Ausscheidung wurde auch bei Erkrankungen des Magen-darmkanals, so insbesondere bei akuten Enteritiden und beim Ulcus duodeni in Parallele zu ähnlichen Beobachtungen über die UP-Ausscheidung beobachtet. Andererseits fand sich eine starke Erniedrigung bei Personen mit einer Achylie, insbesondere Personen mit einer Perniciosa, sowie bei solchen nach schwerer chronischer Unterernährung (MERTEN).

Die Erhöhung bei akuten Infektionskrankheiten und anderen fieberhaften Prozessen ließ daran denken, daß die UK-Ausscheidung mit Veränderungen katheptischer Enzyme im Blut und dem Gewebe im Sinne einer verstärkten Abwehr des Organismus verbunden sei (MERTEN 1948, HENSELER). Andererseits ließ die Erhöhung der Ausscheidung bei Personen mit einer Hypersekretion des Magens, im besonderen beim Ulcus duodeni sowie die Erniedrigung bei Achylikern

und bei Perniciosakranken an enge Zusammenhänge mit der Magenfermentproduktion, damit auch mit der UP-Ausscheidung denken.

Für das Uropepsin, das sein Wirkungsoptimum bei pH 1,8 bis 2,2 hat, liegen eingehende Untersuchungen vor, die seinen Ursprungsort in der Magenschleimhaut beweisen. So sah FROUIN (1904) ein völliges Verschwinden des UP aus dem Urin bei Hunden nach totaler Gastrektomie. Wurde der Magen aus dem Verband des Magendarmkanals herausgenommen, die Verbindung mit dem Blutstrom jedoch aufrechterhalten, so kam es zu keinerlei Veränderungen in der Ausscheidung. Hieraus wurde geschlossen, daß das UP direkt aus der Magenschleimhaut stammt und von dort über den Blutweg durch die Nieren ausgeschieden werde. Später kamen BUCHER und IVY an Katzen, BALFOUR, PRESTON und BOLLMANN an Ratten, SPIRO, REIFENSTEIN und GRAY sowie MERTEN und WOYTA am Menschen nach Totalresektionen zu dem gleichen Ergebnis. Für einen direkten Übergang des Enzyms aus den pepsinproduzierenden Zellen der Magenschleimhaut ins Blut und gegen eine Resorption aus dem Magendarmkanal sprachen Versuche von VOIGT sowie MIRSKY und Mitarbeitern, die nach peroraler Verabreichung auch großer Dosen von Pepsinpräparaten keinen Effekt auf die UP-Ausscheidung sahen. MIRSKY und Mitarbeiter vermiften einen solchen auch nach Injektion aktiven Pepsins ins Blut; dagegen beobachteten sie eine starke Erhöhung der UP-Ausscheidung nach Injektion eines Pepsinogenpräparates.

Über den Transport ins Blut und den Ausscheidungsmechanismus durch die Nieren ist wenig bekannt; lediglich HISCHOWITZ weist in einer Arbeit 1953 darauf hin, daß das Enzym durch die Glomerulusmembran filtriert und teilweise in den Tubuli rückresorbiert werde. Einzelheiten selbst sind nicht beschrieben. Diuretika haben anscheinend einen erhöhenden Einfluß auf die UP-Ausscheidung. So fand MERTEN bei

kreislaufdekompensierten Personen durch Quecksilberpräparate sowie bei Myxödemkranken unter Thyroxin mit der Steigerung der Urinmenge auch eine Erhöhung der UP-Ausscheidung, während diese im allgemeinen unabhängig von den während des Tages auftretenden Schwankungen der Urinmenge war. Hierauf haben schon WESTPHAL, LÜDERITZ und KEIDERLING sowie KEIDERLING hingewiesen. Interessant erscheinen in diesem Zusammenhang Ergebnisse von MERTEN und SPIEGELHOFF (1953) und MERTEN (1954), die bei akuter Wasserbelastung im VOLHARDschen Wasser- und Konzentrationsversuch unmittelbar und zunehmend in der 1. und 2. halben Stunde nach der Flüssigkeitsaufnahme einen starken Anstieg des UP beobachteten; die verstärkte Ausscheidung trat nicht ein, wenn die gleiche Flüssigkeitsmenge intraduodenal verabreicht wurde. Dieses Verhalten wurde so gedeutet, daß durch eine verstärkte Wasserresorption im Magen der Eintritt von Pepsinogen ins Blut vermehrt und entsprechend die UP-Ausscheidung im Urin erhöht wird.

Enge Zusammenhänge zwischen der UP-Ausscheidung und der Pepsinogenausscheidung im Magensaft sollen nach Untersuchungen von JANOWITZ und HOLLANDER vorliegen. Diese Autoren bestimmten die Ruheausscheidung des Pepsins im Magensaft und des Uropepsins in dem zur gleichen Zeit gewonnenen Urin. MERTEN und FETSCHER haben diese Befunde unter den gleichen Versuchsbedingungen nicht bestätigen können. Auch lag nach ihren Berechnungen der Anteil des UP gegenüber dem ausgeschiedenen Magensaft-Pepsin (MsP) viel niedriger als von JANOWITZ und HOLLANDER angegeben, die diesen auf etwa 1% berechneten. Nach MERTEN und FETSCHER schwankt er zwischen 0,6 und 0,02%. Andererseits jedoch konnten zwischen der 24-Std-Ausscheidung und der Verdauungskraft des Magens, getestet an der Aufspaltung eines Eiweißprobetrunkes unter Standardbedingungen, deutliche Parallelen herausgestellt werden. (MERTEN 1954) Eine Erklärung dafür, daß während kürzerer Zeitperioden während des Tages keine Korrelationen zwischen der MsP- und UP-

Ausscheidung bestehen, könnte darin gesehen werden, daß die UP-Ausscheidung während des Tages und der Nacht charakteristischen Schwankungen im Sinne eines 24-Std-Rhythmus unterliegt (MERTEN 1953). Nach 6 Uhr morgens steigt die UP-Ausscheidung deutlich an, erreicht bis 12 Uhr ein Maximum in der 1-Std-Ausscheidung, um im Laufe des Nachmittags wieder abzusinken und zwischen 24 und 6 Uhr ein Minimum zu erreichen. Die Tag- und Nachtperiodik ist besonders ausgeprägt bei Personen mit gesteigerter Ausscheidung, so insbesondere bei Personen mit einem Ulcus duodeni, weniger ausgesprochen bei Achyliekern. GEYER und KEIBL sahen ein ähnliches Verhalten. Nahrungsaufnahme hatte keinen wesentlichen Einfluß auf diese 24-Std-Periodik. Dagegen ließ sie sich durch Aufnahme größerer Flüssigkeitsmengen durchbrechen (MERTEN 1954) und völlig durch ACTH bzw. Cortison (GEYER und KEIBL) verändern.

Untersuchungen über das Verhalten der UP-Ausscheidung unter pharmakologischen Substanzen, von denen eine stimulierende oder hemmende Wirkung auf die Magensekretion bekannt ist, geben weiteren Aufschluß über eventuell bestehende Korrelationen zwischen der Fermentausscheidung im Magen und im Urin. BUCHER und ANDERSON fanden nach Coffein und Histamin keine Veränderung der UP-Ausscheidung, STREHLER sah dagegen eine starke Zunahme, verbunden mit einer erheblichen Diuresesteigerung nach Coffein, keine Beeinflussung nach Histamin und Priscol. THOMANN und TILLING berichten nach Injektion größerer Histamindosen von 3 mg, KOWALSKI von 4 mg, kombiniert mit einem Antihistaminikum, über einen deutlichen beziehungsweise leichteren Anstieg. STREHLER sah auch nach NICOTIN eine deutliche Zunahme, was durch Beobachtungen von BORNSTEIN und EICHEN gestützt wird, die einen signifikanten, wenn auch nicht sehr starken Anstieg der UP-Ausscheidung bei Rauchern (um 43%) gegenüber Nichtrauchern beobachteten.

THOMANN und TILLING beschrieben ferner einen Anstieg nach größeren i.v. verabreichten Insulindosen. Eine besondere Bedeutung in der Regulation der Magensekretion, damit auch der Fermentproduktion der Magenschleimhaut ist nach den Beobachtungen von GRAY, SPIRO und REIFENSTEIN Hypophysen- und Nebennierenhormonen zuzuschreiben. Diese Autoren sahen bei Gesunden eine deutliche Erhöhung der 24-Std-UP-Ausscheidung nach i.m. beziehungsweise i.v.-Gaben von ACTH sowie eine ähnliche Wirkung nach peroraler Verabreichung von Cortison, ferner nach Compound B und F; diese lag im allgemeinen bei etwa 150 - 200% und ging mit einem Anstieg der Säure- und Pepsinsekretion im Magen parallel. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß nur die Nebennieren-Glukocorticoide einen Einfluß besitzen. Diese Befunde wurden von WESTPHAL, LÜDERITZ und KEIDERLING bestätigt, die darüber hinaus bei einer Reihe anderer Substanzen, die nach allgemeiner Auffassung Aktivitätsveränderungen des Hypophysen-Nebennierenrindensystems hervorrufen, so nach Adrenalininjektionen, bakteriellen Reizstoffen (nicht pyrogene Acylpolysaccharide) sowie nach zahlreichen Stresssituationen eine verstärkte UP-Ausscheidung fanden. Auf die Bedeutung der verschiedensten Stressformen (Operationen, Verbrennungen, Frakturen, starke Schmerzen, Myocardinfarkt) wurde auch von GRAY und Mitarbeitern (1955) hingewiesen. Antrumresektion und Vagotomie veränderten die Reaktion auf ACTH oder Cortison nicht, ebensowenig subtotale Magenresektion. Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, daß die UP-Reaktion auf ACTH oder Nebennieren-glukocorticoide als ein Maß für die Nebennierenrindenaktivität angesehen werden könnte, insbesondere, da die Veränderungen der 17-Hydroxycorticoid- und 17-Ketosteroidausscheidung parallel gingen. Dies wurde von GRAY und Mitarbeitern an 8 Personen gezeigt, die über 2 - 10 Tage ACTH i.v. in täglichen Dosen von 20E i.v. oder 40 - 60E i.m., sowie an

8 weiteren Personen, die entweder 300 - 500 mg Cortison, 500 mg Compound F oder 50 mg Compound B über 1 bis 5 Tage erhielten. Der Gipfel der UP-Ausscheidung entsprach bei beiden Gruppen dem Gipfel der 17-Hydrooxycorticoid- und 17-Ketosteroidausscheidung. Aus den Zusammenhängen mit Hypophysen- und Nebennierenrindenaktivität kann weiter auf das Verhalten der UP-Ausscheidung bei Störungen dieser innersekretorischen Drüsen geschlossen werden. So wurde eine erhebliche Verringerung der UP-Ausscheidung bei Personen mit Panhypopituitarismus und Addison'scher Krankheit gesehen, umgekehrt eine starke Erhöhung bei Personen mit einem Morbus CUSHING, auch hier in Parallele zu den Veränderungen der Corticoid- und Ketosteroidausscheidung.

Über die Herkunft des Urokathepsins und über Regulationsmechanismen dieses Enzyms sind außerhalb des Arbeitskreises von MERTEN bisher keine Versuche bekannt geworden. In der vorliegenden Arbeit soll nun berichtet werden:

- 1) Über das Verhalten des Urokathepsins nach totaler Magenresektion
 - a) an Ratten
 - b) am Menschen.
- 2) Nach subtotaler Magenresektion.
- 3) Über Zusammenhänge zwischen der Kathepsinsekretion des Magens in Ruhe und der gleichzeitigen Urokathepsin-Ausscheidung.
- 4) Über das Verhalten des Urokathepsin nach Injektion pharmakologischer Substanzen, welche die Kathepsin-Ausscheidung im Magensaft verändern,
 - a) unter starker vagaler Reizung (während einer Insulinhypoglykämie),
 - b) nach Histamin,
 - c) nach ACTH

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe des FISCHER'schen t-Testes statistisch durchgerechnet.¹⁾

- 1) Herrn cand.math.Heinr. Paulhaber danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Berechnung der Ergebnisse.

Eigene Versuche

A) Methodik der Urokathepsin- und Uropepsinbestimmung.

Die UK-Aktivität wurde analog der UP-Aktivität in vitro nach der ANSON-Methode unter Verwendung von Hämoglobin als Substrat und unter Bestimmung der durch Tyrosin und Tryptophan im Trichloressigsäurefiltrat entstehenden Blaufärbung mit dem FOLIN-CIOCALTEU'schen Reagens gemessen.

Im Verdauungsansatz waren jeweils 100 mg Globin in 5 cm³ einer 2%igen Hämoglobinlösung vom pH 3,5 sowie 1 cm³ Urin, der gegen eine 2%ige NaCl-Lösung dialysiert war, enthalten. Verdauungszeit 60 Minuten bei 37 Grad. Unterbrechen der Einwirkung durch Zugabe von 10 cm³ einer 0,3n Trichloressigsäurelösung. Bestimmung der blaufärbenden Substanzen im ELKO beziehungsweise einem anderen Kolorimeter nach Zugabe von 5 cm³ des Trichloressigsäurefiltrats zu 10 cm³ einer 0,5n NaOH zuzüglich 3 cm³ des FOLIN-CIOCALTEU'schen Reagens, das vor der Verwendung 1:3 mit aqua dest. verdünnt wurde. Zur Bestimmung kann auch das Spektrophotometer verwandt werden, wobei die Messung bei Wellenlänge 280 mμ erfolgt; hierzu muß der Ansatz jedoch nach Zugabe von Trichloressigsäure zentrifugiert werden. Ablesen der Abbauwerte an einer mit verschiedenen Tyrosinkonzentrationen gewonnenen Eichkurve bei gleichen Verdünnungsverhältnissen, die dem vorliegenden Ansatz entsprechen.

Die Methodik ist in ihren Grundlagen von MERTEN und RATZER 1950 festgelegt. Das pH-Optimum von 3,5 entspricht dem des Magenkathepsins (MERTEN und RATZER 1949). Die Verdauungszeit ist die gleiche, wie sie auch von BUCHER sowie BUCHER und ANDERSON verwandt wurde. Diese Versuchszeit gibt exaktere Werte gegenüber einer kürzeren, wie sie zum Beispiel von MIRSKY, BLOCK, OSHER, BROH-KAHN, sowie SPIRO,

REIFENSTEIN und GRAY angewandt wurde, und auch gegenüber der langen Versuchszeit von 18 Stunden, wie sie von FARNSWORTH, SPEER-EVANS und ALT verwandt worden ist.

Zur Bestimmung des UK ist es notwendig, den Urin vorher einer Dialyse gegen eine 2%ige NaCl-Lösung zu unterwerfen, die am günstigsten in Form einer 4 std.-Rühdialyse in Zellophandarm (Fa. Kalle & Co., Wiesbaden-Biebrich) (Durchmesser: 20 mm) erfolgt.

Die UK-Aktivität wird ebenfalls in mg Tyrosin pro cm^3 berechnet. Die durch 1 cm^3 Urin bei 37 Grad innerhalb 60 Minuten freiwerdenden mg Tyrosin entsprechen dabei 1 UK-Einheit (in ähnlicher Weise ist die UP-Einheit von BUCHER und ANDERSON definiert).

Benötigte Reagentien:

1) Substratlösung:

Standardlösung, 2,5%iges Hämoglobin, hergestellt aus Rinder-Hb-Trockenpulver der BEHRINGwerke, dialysiert. Der Globingehalt errechnet sich aus dem N-Gehalt, der kjeldahlometrisch bestimmt wird und i. D. in den verwandten Hb-Trockenpulvern bei 13,3% liegt. Entsprechend werden zur Herstellung der 2,5%igen Lösung 2,9 g Trockenpulver in einem Meßzylinder mit ca. 80 cm^3 aqua dest. gut geschüttelt und nach Lösen des Pulvers und Zugabe einiger Tropfen Oktylalkohol ad 100 cm^3 aufgefüllt.

Zur Herstellung des Kathepsinsubstrates werden 100 cm^3 der Hb-Standardlösung mit 9,5 cm^3 0,1 n HCl gemischt und auf 125 cm^3 mit aqua dest. aufgefüllt; pH 3,5.

Zur Herstellung des Pepsinsubstrates werden 100 cm^3 der Hb-Standardlösung mit 8,8 cm^3 1 n HCl vermischt und auf 125,0 cm^3 mit aqua dest. aufgefüllt; pH 1,6.

2) Fermentlösung:

8 cm³ Urin werden in einem durch einen Knoten verschlossenen Zellophanschlauch (Durchm.: 20mm) verschlossen und gegen eine 2%ige NaCl-Lösung dialysiert; am günstigsten ist die Rührdialyse, wobei entweder das Gefäß mit der Außenflüssigkeit oder der an einem Rührer befestigte Zellophanschlauch gedreht wird. Die Außenflüssigkeit wird nach 1 oder 2 Stunden ausgewechselt.

Steht eine Rührvorrichtung nicht zur Verfügung, so wird über Nacht jedoch nicht länger als 16 Stunden unter 2 maligem Auswechseln (am besten im Eisschrank bei 4 Grad) dialysiert. Der Inhalt wird anschließend unter gutem Auspressen und Nachspülen auf 10 cm³ mit aqua dest. aufgefüllt. 1 cm³ dialysierten Urins entspricht 0,8 cm³ des Nativurins.

3) 0,3 n Trichloressigsäure, titriert.

Man löst am besten 1 kg Trichloressigsäure MERCK in der Originalflasche und füllt auf 1 Liter auf. Diese Standardlösung entspricht theoretisch einer 6,12 n Trichloressigsäurelösung; man muß aber in allen Fällen titrieren und entsprechend 0,3 Liter auf die gefundenen Werte, theoretisch also auf 6,12 Liter auffüllen, um eine 0,3 n Lösung zu erhalten; zur Sicherheit nochmals titrieren und eventuell korrigieren.

4) 0,5 n NaOH

Am einfachsten aus 1 OP 1 n Fixanal (Riedel de Haen) ad 2 Liter aufgefüllt herzustellen.

5) Phenolreagens nach FOLIN-CIOCALTEU, Standard-Lösung (lieferbar durch BEHRING-Werke Marburg)

100 g Na₂WO₄, 2 H₂O + 25 g Na₂MoO₄ · 2 H₂O werden mit etwa 500 cm³ aqua dest. in einem 1500 cm³ Rundkolben mit NS-Schliff vermischt und nach Zugabe von 50 cm³ 85%iger Phosphorsäure reinst und 100 cm³ Salzsäure konz. reinst am

Rückflußkühler im Ölbad oder elektrischem Babo-blech 10 Stunden erhitzt. Dann werden 150 cm³ Lithiumsulfat und 50 cm³ Wasser sowie einige Tropfen Brom oder 30%iges H₂O zugegeben und ohne Rückflußkühler kurze Zeit zur Entfernung des überschüssigen Broms erneut erhitzt. Nach Erkalten wird auf 1 Liter aufgefüllt. Die Lösung hat eine goldgelbe Farbe. Sie darf keinen grünlichen Farbton enthalten, andernfalls muß wieder mit Brom aufgekocht werden. Das Reagens wird gut verschlossen in einer braunen Flasche gehalten.

Aus dieser Standardlösung wird das zur Reaktion verwandte Phenolreagens vor Verwendung je nach der benötigten Menge mit der doppelten Menge aqua dest. verdünnt.

6) 1/1000 m Tyrosinlösung

181 mg Tyrosin werden mit 10 cm³ 0,1 n HCl versetzt und etwa auf 900 cm³ mit aqua dest. verdünnt, dann wird mit 10 cm³ 0,1 n NaOH neutralisiert und ad 1 Liter aufgefüllt.

1 cm³ dieser Lösung enthält 181 gamma Tyrosin.

Methode zur Kathepsin- und Pepsinbestimmung im Magensaft

Durchführung wie bei der UK- und UP-Bestimmung bis auf die erforderliche Verminderung der Fermentmenge und der Verdauungszeit.

Fermentlösung:

Magensaft wird 1:100 mit aqua dest. verdünnt. Im Ansatz werden 1 cm³ verdünnter Lösung verwandt.

Verdauungszeit : 10 Minuten. 1 P-E entspricht den mg Tyrosin, die pro Minute freigesetzt werden.

Methodik der Ruhe(Basal-)Sekretion.

Beim liegenden nüchternen Menschen wurde nach 16-stündigem Fasten gegen 7 Uhr morgens die Magensonde gelegt und der Nüchternsaft und die folgende

Leersekretion kontinuierlich in linker Halbseitenlage angesaugt und in 15-Minuten-Fractionen gesammelt, dabei der Speichel getrennt abgefangen. Die richtige Lage der Magensonde am tiefsten Punkt des Magens wurde röntgenologisch kontrolliert. Nach etwa 50 - 60 Minuten kommt es nach Abklingen der eventuell durch die Sonde hervorgerufenen Reizerscheinungen zu einer ziemlich konstanten Ruhesekretion (Basalsekretion nach LIM), erkennbar an gleichen Volumina und gleichmäßiger Ausscheidung von Säure und Fermenten in den 15-Minuten-Fractionen. Die sogenannte 1-Std-Basalsekretion wird zwischen 8,30 und 9,30 Uhr erfaßt. Im Anschluß hieran wurden 0,5 cm³ Hystaminhydrochlorid (IMIDO HOFFMANN LA-ROCHE) subcutan injiziert und die 1-Std-Histaminsekretion zwischen 9,30 und 10,30 Uhr unter den gleichen Bedingungen wie bei der Basalsekretion erhalten. Beim Insulintest werden ebenfalls im Anschluß an die Basalsekretion 12-15 E Altinsulin HOECHST i.v. gegeben und der Magensaft nach Eintreten hypoglykämischer Blutzuckerwerte (unter 50 mg%) im allgemeinen 30 - 45 Min. p.i. ebenfalls über 1 Stunde gesammelt.

B) Durchführung der Tierversuche:

200 g schwere weiße männliche Ratten wurden in 4 Gruppen zu je 5 Tieren in Stoffwechselkäfigen untergebracht und mit einer Standardkost gefüttert, bei der ausreichende Mengen Urin gewonnen wurden. Hierzu erhielten sie Milch und rohes, durch den Fleischwolf gegebenes Fleisch. Die Käfige wurden täglich sorgfältig gereinigt. Während einer 8-tägigen Vorperiode wurde täglich die Aktivität in dem gesammelten Urin bestimmt. Den Urinflaschen wurden morgens stets 5 cm³ 1%ige Essigsäure vorgelegt, um Aktivitätsverluste bei zu starker Alkalität des Urins zu vermeiden. Von 20 totalresezierten Ratten überlebten 8 Tiere 3 Wochen, 5 Tiere 6 Wochen, 3 Tiere 6 Monate. Diese 3 Tiere hatten nach 6 Monaten etwa das gleiche Gewicht wie vor der Operation.

Die Operation ²⁾ wurde in Evipannarkose nach i.m. Injektion von 2 bis 3 cm³ einer 10%igen Evipanlösung von einem ca 2,5 cm langen Medianschnitt aus durchgeführt. Die von der kleinen und großen Kurvaturseite an die Pylorusregion herantretenden Arterien wurden hinter Ligaturen abgetrennt, ebenso wurden zwei an die Cardia von der Minorseite und von oben an den weit ausladenden Fornix heranziehende Gefäße durchtrennt. Der Magen wurde so abgetragen, daß sowohl an der Cardia als auch unmittelbar vor dem Pylorus eine kleine, etwa 1 mm breite krause Magenwand stehen blieb, die eben ausreichte, eine End-zu-End-Anastomose anzulegen. Am besten hat sich eine auf die Serosa-Muscularis beschränkte fortlaufende einschichtige Naht bewährt. Es müssen sehr feine Nadeln und Fäden verwandt werden. Die Nahtstiche sollen etwa 1,5 mm voneinander entfernt sein. Die zurückge-

²⁾ Den Herren Priv.Doiz.Dr. Wojta und Dr. Merten sei für die Durchführung der Magenresektionen bei den Ratten herzlichst gedankt.

lassene Magenwandkrause erwies sich in Kontrollversuchen als fermentinaktiv.

Ergebnisse:

1) Über das Verhalten des Urokathepsins nach totaler Magenresektion

a) bei Ratten

Die UK-Ausscheidung lag bei jeweils 5 in einem der Stoffwechselkäfige befindlichen Tiere zwischen 17,4 und 26,7 UK-E/24 Std.-Urin, i.D. bei 22,8 UK-E. Nach der Totalresektion sank die Aktivität schon in den ersten 3 Tagen ab, nach 8 Tagen waren noch Aktivitäten von 7,2 bis 8,8 UK-E, nach 3 Monaten z.T.-Spuren, z.T. Aktivitäten bis zu 1,9 UK-E/24 Std. meßbar. Der Unterschied vor und nach der Operation war signifikant.

($t_{x_1 \bar{x}_2}$ 5,24, $t_{x_1 \bar{x}_3}$ 7,83) • (s.Tabelle 1)

Gleichzeitige Bestimmung der UP-Aktivität ergab vor der Operation Werte zwischen 18,5 und 22,8 UP-E; nach der Operation war bereits nach 8 Tagen keine Aktivität mehr meßbar.

($t_{x_1 \bar{x}_2}$ 16,50) • (s.Tabelle 1)

Bei der über 3 Monate untersuchten Gruppe handelte es sich um 2 noch überlebende Tiere der gleichen, vorher untersuchten, bei den andern 3 Tieren um Überlebende aus den beiden andern Gruppen. Nach 6 Monaten waren bei den überlebenden Tieren im 24-Std-Urin nur noch Spuren einer Kathepsinaktivität zu finden.

TABELLE 1Die Urokathepsin-(Uropepsin-)ausscheidung bei Ratten nach totaler Magenresektion.

(3 Gruppen von je 5 Tieren)				
Zeitpunkt:	vor	nach	nach	
	x_1	x_2	x_3	
UK	26,7	8,8	0,6	$t = 5,24$
	24,3	8,0	1,9	$x_1 x_2$
	17,4	7,2	0,0	$t = 7,83$ $x_1 x_3$
UP	22,8	0,0	0,0	
	20,1	0,0	0,0	$t = 16,50$ $x_1 x_2$
	18,5	0,0	0,0	$x_1 x_3$

b) bei Menschen

Bei 12 Personen wurde 1/2 bis 2 Jahre nach totaler Magenresektion die UK- und UP-Ausscheidung untersucht. Die UK-Aktivität lag zwischen 0,0 (bei 2 Personen) und 58 UK-E/24 Std. Die UP-Aktivität zwischen 0,0 und 42,0 UP-E/24 Std; letztere war bei 7 Personen auf 0,0 abgesunken.³⁾

TABELLE 2Die Urokathepsin-(Uropepsin-) ausscheidung bei Menschen nach totaler Magenresektion.

UK	UP
22,0	0,0
10,4	0,0
4,8	0,0
0,0	0,0
52,0	25,4
39,2	0,0
42,5	0,0
51,0	42,0
38,0	20,0
58,0	17,0
18,0	39,0
0,0	0,0

³⁾ Die Magentotalresektion wurden z.T. an der Chir. Univ.Klinik Mainz (Direktor Prof.Dr.Brandt), z.T. an der Chir.Univ.Klinik Köln (Direktor Prof.Dr. Hoffmann) vorgenommen, für die Überlassung von Untersuchungsmaterial sind wir beiden Kliniken sehr zu Dank verpflichtet.

2) Über das Verhalten der Urokathepsinausscheidung
nach subtotaler Magenresektion

An 10 Personen, bei denen eine Resektion nach BILLROTH II vorgenommen worden war, konnte ein deutliches Absinken der UK- und UP-Ausscheidung von z.T. stark erhöhten Werten schon nach wenigen Tagen post operationem und ein weiterer Abfall innerhalb weiterer 3 - 12 Monaten (s.Tabelle 3) festgestellt werden. Die Unterschiede der Mittelwerte vor und nach der Operation sind statistisch gesichert.

($t_{UK} = 4,705$, $t_{UP} = 3,81$) • (s.Tabelle 3a)

TABELLE 3

Die Veränderungen der Urokathepsinausscheidung nach subtotaler
Magenresektion

Die Zahlen geben die UK-Aktivität in mg Tyrosin-Einheiten des
24-Stunden-Urins an jeweils 3 aufeinanderfolgenden Tagen
v o r , w ä h r e n d der ersten 3 Wochen sowie 3 - 12 Monate
n a c h der Operation an.

Zustand nach Magenresektion (BILLROTH II)	Vor Operation	2.-19. Tag nach Operation Tage	3.-12. Monat nach Operation Monate
1.Mj.Ulcus duodeni Op. 21.4.52	965 604 835	16. 109 245 145	10. 62 34 36
2.Mo.Ulcus duodeni m.Bulbusdeform. Op. 20.4.52	859 669 696	12. 416 348 402	11. 220 227 264
3.Be.Magen-Ca Op. 2.3.52	357 194 171	4. 134 167 147	12. 88 38 38
4.St.Ulcus duodeni m.Magenaus- gangsstenose Op. 10.3.52	398 935 486	14. 66 57 107	8. 92 67 162
5.Di.Ulcus ventr. Op. 20.4.52	396 127 239	18. 60 98 43	6. 81 68 92
6.Fu.Ulcus praepyl. Op. 3.4.52	270 243 297	12. 165 142 160	12. 45 91 50
7.Sch.Magen-Ca Op. 27.1.53	180 230 264	2. 338 276 235	3. 194 107 146
8.Wi.Ulcus ventr. Op. 5.2.52	442 318 372	19. 98 112 90	3. 58 40 40
9.O. Magen-Ca Op. 25.2.52	314 312 288	12. 51 113 84	9. 67 83 98
10.E.Magen-Ca Op. 14.6.52	171 198 176	18. 71 68 88	3. 68 74 85

TABELLE 3

Die Veränderungen der Uropepsinausscheidung nach subtotaler Magen-
resektion

Die Zahlen geben die UP-Aktivität in mg Tyrosin-Einheiten des 24-Stunden-Urins an jeweils 3 aufeinanderfolgenden Tagen v o r , während der ersten 3 Wochen sowie 3 - 12 Monate n a c h der Operation an.

Zustand nach Magenresektion (BILLROTH II)	Vor Operation				2.-19. Tag nach Operation			3.-12. Monat nach Operation			
	Tage				Tage			Monate			
1.Mj.Ulcus duodeni Op. 21.4.52	1560	885	1170	16.	285	414	164	10.	94	42	78
2.Mo.Ulcus duodeni m.Bulbusdeform. Op. 20.4.52	1665	1193	1322	12.	768	523	680	11.	313	339	400
3.Be.Magen-Ca Op. 2.3.52	550	408	373	4.	413	354	179	12.	114	72	20
4.St.Ulcus duodeni m.Magenaus- gangstenose Op. 10.3.52	614	1240	675	14.	119	136	161	8.	158	132	119
5.Di.Ulcus ventr. Op. 20.4.52	479	375	318	18.	63	198	90	6.	72	56	98
6.Fu.Ulcus praepyl. Op. 3.4.52	335	420	356	12.	186	165	172	12.	71	129	67
7.Sch.Magen-Ca Op. 27.1.53	234	218	277	2.	364	220	283	3.	134	124	108
8.Wi.Ulcus ventr. Op. 5.2.53	376	248	231	19.	83	123	108	3.	72	50	46
9.O. Magen-Ca Op. 25.2.52	324	282	265	12.	88	188	135	9.	86	63	98
10.E.Magen-Ca Op. 14.6.52	168	214	189	18.	133	96	94	3.	56	57	48

TABELLE 3a

Unterschiede der UK- und UP-Ausscheidung vor und
3 - 12 Monate nach der Teilresektion.

(Die angegebenen Zahlen stellen die Mittelwerte
der an 3 aufeinanderfolgenden Tagen ausgeschie-
denen UK- UP-Aktivitäten dar.)

1) UK		2) UP	
vor x_1	nach x_2	vor y_1	nach y_2
801	44	1205	71
741	237	1393	351
612	58	793	67
241	55	444	66
537	107	853	136
227	80	391	75
270	62	370	89
225	149	210	122
377	46	285	56
305	83	290	82

1) $tx_1x_2 = 3,81$ $P < 0,01$ $N = 18$

2) $ty_1y_2 = 4,71$ $P < 0,001$ $N = 18$

3) Über Zusammenhänge zwischen der Urokathepsin- ausscheidung und der Magenkathepsinausschei- dung in Ruhe.

Zwischen der Kathepsinausscheidung in dem unter den Bedingungen der Basalsekretion gewonnenen Magensaft und dem unter Clearancebedingungen im gleichen Zeitraum (zwischen 8,30 und 10,30 h) mittels Katheter entnommenen Urin wurden weder in der Gesamtausscheidung noch in den Konzentrationen signifikante Korrelationen nachgewiesen. Die t-Werte entsprachen einem P, das stets größer als 0,05 war, (s. Tabelle 4).

Korrelationen zwischen der Kathepsin- (und Pepsin-) Aktivität des Magensaftes und des zur gleichen Zeit sezernierten Urins bei 38 (bzw. 40) Personen. (Die Zahlen der Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung entsprechen der Gesamtausscheidung in E).

	Zahl der Versuche	Mittelwerte $\pm$ Standardabweichg.		Korrelationskoeffizient	
		Magensaft	Urin	r	P
pt	UK 38	105,6 $\pm$ 79,8	7,70 $\pm$ 9,71	0,248	>0,05
	UP 40	108,2 $\pm$ 80,7	8,49 $\pm$ 10,30	0,343	>0,05

$$\text{Korrelationskoeffizient } r = \frac{(x_1 - \bar{x}_2)(y_1 - \bar{y}_2)}{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)^2 (\bar{y}_1 - \bar{y}_2)^2}$$

$\bar{x}_1 = \text{MsP}, \bar{x}_2 = \text{MsK}$

$\bar{y}_1 = \text{UP}, \bar{y}_2 = \text{UK},$

$\bar{x}_1, \bar{x}_2, \bar{y}_1, \bar{y}_2$, sind die entsprechenden Mittelwerte
P 0,05 spricht für die Wahrscheinlichkeit, daß die beobachtete Korrelation rein zufällig ist.

TABELLE 4

P/K-Ausscheidung in der Ruhe(Basal-)Sekretion des
Magens und im zur gleichen Zeit gewonnenen Urin
zw. 8,30 und 10,30 h.

MsK	UK	MsP	UP
5,1	1,40	4,6	3,85
6,3	2,10	5,5	2,45
7,1	3,40	5,6	0,80
19,0	6,00	7,6	4,10
26,0	2,55	15,0	6,50
30,0	4,90	26,0	6,00
42,0	5,00	27,0	3,10
52,0	1,70	30,0	2,85
53,0	3,15	33,0	4,05
54,0	1,87	51,0	1,05
58,0	8,15	56,0	21,40
58,0	4,47	57,0	5,45
59,0	15,10	58,0	4,08
61,0	11,40	62,0	6,80
61,0	2,78	63,0	2,50
63,0	4,15	67,0	6,20
64,0	5,10	68,0	3,35
78,0	5,06	73,0	3,30
82,0	2,80	77,0	4,25
89,0	3,45	88,0	5,22
96,0	7,50	92,0	1,90
96,0	3,45	102,0	22,40
107,0	5,00	108,0	7,25
111,0	3,64	110,0	6,30
112,0	7,00	124,0	4,88
114,0	5,24	131,0	5,25
120,0	15,70	136,0	6,40
121,0	1,72	142,0	3,70
146,0	53,00	150,0	8,46
151,0	35,00	150,0	10,80
164,0	8,36	176,0	3,05
180,0	6,60	176,0	5,24
204,0	3,84	177,0	55,00
228,0	10,10	192,0	40,40
230,0	13,40	194,0	3,78
231,0	12,50	207,0	15,30
266,0	2,80	223,0	15,60
374,0		256,0	9,14
		300,0	14,60
		307,0	2,60

MW 105,6

7,70

108,2

8,49

4) Über das Verhalten des UK unter pharmakologischen Substanzen, die die Kathepsinausscheidung im Magensaft verändern.

a) Während einer starken vagalen Reizung unter der Insulinhypoglykämie.

Bei 10 Personen wurde unter den gleichen Bedingungen wie in Ruhe die Kathepsinausscheidung im Magensaft und Urin während einer Insulinhypoglykämie, auch hier über 2 Stunden, bestimmt. Während im Magensaft außerordentlich hohe Kathepsin- (und Pepsin-)mengen ausgeschieden wurden, kam es im Urin zu keinerlei Veränderungen der K- bzw. P-Ausscheidung (s.Tabelle 5a). Die errechneten t-Werte der Unterschiede vor und nach Insulin lagen für das MsK und MsP $< 0,01$, für das UK und UP jedoch $> 0,05$.

b) nach Histamin

Nach Histamin (0,5 mg) kam es ebenfalls zu einem deutlichen Anstieg der MsK-Werte; die erhaltenen Unterschiede waren jedoch für die hier mitgeteilten Versuchszahlen fraglich ($P > 0,02 < 0,05$)⁴⁾ Eine Signifikante der Unterschiede der UK- und UP-Ausscheidung vor und nach Histamin waren auszuschließen. $P > 0,05$ (s.Tabelle 5b).

Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung und Unterschiede zwischen der vor und nach bzw. während einer Insulinhypoglykämie, Histamin und ACTH gemessenen Kathepsin-(Pepsin-)Ausscheidung im Magensaft und Urin.

	Zahl der Versuche	Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung			$\frac{UK}{vor}$
		$\frac{MsK}{vor}$	nach		
Insulin	10	184,4 $\pm$ 102,3	536,0 $\pm$ 285,7		7,29
Histamin	10	74,7 $\pm$ 72,1	193,2 $\pm$ 129,9		5,86
		$\frac{MsP}{vor}$	nach		$\frac{UP}{vor}$
Insulin	10	186,5 $\pm$ 82,6	533,0 $\pm$ 243,0		8,50
Histamin	10	77,6 $\pm$ 79,8	177,9 $\pm$ 131,8		7,02

⁴⁾ Nach Untersuchungen von MERTEN u. FETSCHER (Z.Ges. exp.Med., noch in Druck befindlich), die an einem großen Material inzwischen durchgeführt wurden, ist der Anstieg der Gesamtausscheidung von MsK und MsP ebenfalls statistisch zu sichern.

TABELLE 5a und 5b

Veränderungen der Kathepsin- und Pepsin-Ausscheidung im Magensaft und Urin während der durch Insulin bedingten Hypoglykämie (nach 12 bzw. 15 E Altinsulin i.v.) sowie Histamin (sc. 0,5 mg Imido)

	MsK		UK		MsP		UP	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
a) <u>Insulin</u>	121	218	5,9	4,9	102	259	8,3	6,8
	96	407	7,5	4,5	108	515	7,3	4,4
	111	400	5,0	2,0	110	337	6,3	3,1
	128	345	6,2	11,2	133	392	12,2	15,4
	82	324	2,8	1,8	142	476	3,7	2,9
	190	253	6,8	3,4	168	276	8,3	5,0
	231	847	13,4	8,3	223	809	15,6	8,7
	238	894	5,3	2,8	259	883	5,2	2,6
	374	692	2,8	2,9	307	552	2,8	2,4
	313	980	17,2	25,5	313	881	15,3	25,7
	t = 3,64		0,21		4,27		0,35	
	P = <0,01		>0,05		<0,001		>0,05	
b) <u>Histamin</u>	10,2	168	2,8	3,3	9,2	147	7,7	7,8
	14,2	42,8	6,8	20,5	11,0	50,2	4,9	23,6
	-	-	2,3	3,0	11,2	60,4	1,6	1,5
	12,5	126,0	4,2	2,1	15,2	26,9	8,2	5,7
	52	159	5,1	11,4	58	172	6,2	14,6
	53	314	3,4	2,1	59	282	5,7	2,7
	-	-	0,6	28,0	102	104	2,1	100,0
	115	168	16,3	44,4	114	167	10,9	53,6
	127	365	10,2	65,4	134	394	12,4	76,0
	214	329	6,9	6,7	362	376	10,5	11,7
	t = 2,17		1,94		2,06		2,06	
	P = >0,02		>0,05		>0,05		>0,05	
	<0,05							

c) nach ACTH

ACTH führte während beziehungsweise nach einer 3 tgg. i.m. Injektion von 4 mal 25 mg tgl. bei 30 Versuchspersonen zu sehr unterschiedlichen Reaktionen. 13 Personen ließen eine Reaktion während der Injektionsperiode vollkommen vermissen, 3 von diesen wiesen auch während der nachfolgenden 6 + 9 tgg. Nachperiode keinen Anstieg über die Mittelwerte der Vorperiode auf, 8 zeigten nur eine geringe Vermehrung der UK-Werte bis zu 50E/24 Std. Urin. Bei 19 wurde eine Zunahme bis zu 358E/24 Std. festgestellt. (Tabl.: 6a) Ähnlich verhielt sich die UP-Ausscheidung. (Tabl.: 6). Die Unterschiede in der Gesamtgruppe waren zwischen Vor- und Injektionsperiode nicht gesichert ($t = 1,638$, $P > 0,05$), zwischen Vor- und Nachperiode (Mittelwerte der 3 Höchstwerte) dagegen signifikant ($t = 2,833$, $P < 0,01$).

Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung und Unterschiede zwischen den vor, während und nach i.m. Injektion von ACTH (4x25 mg tgl. während 3 Tagen) erhaltenen Werte der UK- und UP-Ausscheidung.

Zahl der Versu- che	Mittelwerte $\pm$ Standardwerte				Unterschiede zwischen			
	vor	während	nach	n	tAB	P	tAC	P
UK 30	126,3 $\pm$ 88,5	171,3 $\pm$ 118,4	217,3 $\pm$ 150,9	58	1,638	0,05	2,816	<0,01
UP 30	176,4 $\pm$ 121,2	265,6 $\pm$ 55,9	342,3 $\pm$ 77,7	58	2,232	0,05 0,02	3,314	<0,01

TABELLE 6a

Veränderungen der 24-Std-UK-Ausscheidung nach 3 tgg.i.m.
Injektion von täglich 4x25 mg ACTH

Diagnose	UK-Ausscheidung im 24-Std-Urin in UK-E												Mittelwerte einer 3 tgg. Vorperiode vor nach Diff.			
	vor						während									
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6	Tg.
										nach						
1) Gallenblasen hydrops	35	36	12	12	15	Sp	Sp	Sp	18	12			28	15	-	13
2) Chron.Tonsillitis	54	42	42	54	71	55	55	55	56	48			46	53	+	7
3) Allg.Sklerose Kaskadenmagen	46	68	61	43	17	52	62	64	18				58	59	+	1
4) Anacide Gastritis	30	45	69	133	58	46	11	28	27				48	78	+	30
5) M.Addison	30	22	28	116	58	140	142	494	286	374	192	265	27	385	+	358
6) Anacide Gastritis	42	87	121	82	54	35	121	42	67	116	87	110	83	116	+	33
7) Colitis	72	41	67	38	38	71	66	64	38	60	53	36	60	63	+	3
8) Perniciöse Anämie	110	74	52	44	27	36	21	Sp	Sp	22	26	42	79	41	-	38
9) Hypertroph.Gastritis	111	112	92	92	31	61	68	61	76	49	74	46	105	73	-	32
10) Ulcus ventr.	50	76	79	138	197	104	130	112	115				68	155	+	87

TABELLE 6a (Fortsetzung)

Veränderungen der 24-Std-UK-Ausscheidung nach 3 tgg. i. m.
Injektion von täglich 4x25 mg ACTH

Diagnose	UK-Ausscheidung im 24-Std-Urin in UK-E												Mittelwerte einer 3 tgg. Vorperiode vor nach Diff.
	vor			während			nach			4	5	6 Tg.	
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6 Tg.	
11) Art. Hypertonie	60	52	126	171	84	75	112	160	106	74	78	53	83 148 + 65
12) M. Addison	57	73	72	56	53	61	71	66	78				67 72 + 5
13) Ulcus ventr.	67	78	110	89	179	188	160	622	418				85 409 +324
14) Zustand nach Cholecystektomie	82	108	75	130	108	113	145	82	112				88 122 + 34
15) Antrum-Ca	97	31	138	137	126	288							89 184 + 95
16) M. Addison	86	75	164	172	128	220	60	40	52	20	28	32	108 173 + 65
17) Cholelithiasis	68	77	51	121	113	134	140	121	92	73	76	42	65 132 + 67
18) Nephrose	144	146	56	254	210	291	136	192	200	192	220	220	115 255 +140
19) M. Addison	93	178	104	320	383	188	268	184	176	184	256	264	125 324 +199
20) Anacide Gastritis	117	143	103	168	336	314	273	456	467	84	146	112	121 255 +134

TABELLE 6a (Fortsetzung)

Veränderungen der 24-Std-UK-Ausscheidung nach 3 tgg.i.m.

Injektion von täglich 4x25 mg ACTH

Diagnose	UK-Ausscheidung im 24-Std-Urin in UK-E												Mittelwerte einer 3 tgg. Vorperiode ver nach Diff.
	vor						während						
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6 Tg.	
	nach												
21) Adipositas (monosympt. M.Cushing)	160	152	302	183	201	230	234	153	224				138 229 + 91
22) Nephrose	167	73	179	310	130	215	180	130	204	130	112	156	140 243 +103
23) Ulcus duod.	152	225	204	265	280	324	177	219	206	298	213	208	194 301 +107
24) veg. Dystonie	120	180	282	257	230	327	291	157	208				194 292 + 98
25) Hyperacide Gastritis	205	165	187	227	282	465	595	465	434	244			186 508 +322
26) Zustand nach Cardiolyse	84	75	219	101	79	175	156	163	165	216	228	292	194 245 +151
27) Art.Hypertonie	204	240	164	185	187	218	132	236	202				203 219 + 16
28) Eisenmangelanämie	295	240	164	198	213	204	204	163	308	308			233 273 + 40
29) Zustand nach Haemoglobinurie	300	358	494	304	370	414	566	521	268	394	265	213	384 500 +116
30) Ulcus duod.	304	420	404	560	620	414	418	552	640	410	444	576	376 607 +231

TABELLE 6b

Veränderungen der 24-Std-UP-Ausscheidung nach 3 tgg.i.m.
Injektion von täglich 4x25 mg ACTH

Diagnose	UP-Ausscheidung im 24-Std-Urin in UP-E												Mittelwerte einer 3 tgg. Vorperiode ver nach Diff.
	während						nach						
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6	
1) Gallenblasenhydrops (Steinverschluss)	34	35	22	13	15	17	28	32	18				30 26 - 4
2) Chron.Tonsillitis	44	76	61	72	107	97	74	67	46				60 93 + 33
3) Allg.Sklerose, Kaskadenmagen	32	74	62	48	45	37	56	68	34				63 54 - 9
4) Anacide Gastritis	34	50	110	165	95	48	24	39	42				64 103 + 39
5) M.Addison	46	34	56	158	84	192	156	516	400	380	202	286	45 444 + 349
6) Anacide Gastritis	53	71	80	78	64	52	171	76	135	158	112	144	68 155 + 84
7) Colitis	84	60	79	54	75	159	135	147	94	96	103	73	74 147 + 73
8) Perniciöse Anämie	122	93	40	52	65	30	31	51	51	44	27	53	85 56 - 29
9) Hypertroph.Gastritis	72	76	86	56	46	190	136	113	126	129	145	101	78 137 + 55
10) Ulcus ventr.	66	96	144	155	252	248	183	142	129				103 228 + 125

TABELLE 5b (Fortsetzung)

Veränderungen der 24-Std-UP-Ausscheidung nach 3 tgg.i.m.
Injektion von täglich 4x25 mg AOTH

Diagnose	UP-Ausscheidung im 24-Std-Urin in UP-E												Mittelwerte einer 3 tgg. Vorperiode vor nach Diff.
	vor						während						
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6 Tg.	
11) Art.Hypertonie	90	106	116	128	121	102	161	180	126	125	149	107	104 163 + 59
12) M.Addison	93	113	107	83	79	57	83	84	107				104 91 - 13
13) Ulcus ventr.	89	78	110	89	179	188	160	622	418				114 529 +415
14) Zustand nach Cholecystektomie	118	143	106	169	196	193	264	145	188				122 218 + 96
15) Antrum Ca	125	109	171	244	216	520							135 327 +192
16) M.Addison	134	98	178	204	174	250	68	46	46	24	14	54	136 209 + 73
17) Cholelithiasis	142	164	111	193	134	261	169	347	163	92	125	56	139 267 +128
18) Nephrose	175	123	177	383	322	330	280	284	294	220	197	285	158 345 +187
19) M.Addison	151	228	94	405	495	251	363	221	207	264	394	420	158 431 +273
20) Anacide Gastritis	184	260	162	276	532	470	292	552	612	150	187	134	202 565 +363

TABELLE 6b (Fortsetzung)

Veränderungen der 24-Std-UP-Ausscheidung nach 3 tgg.i.m.
Injektion von täglich 4x25 mg ACTH

Diagnose	UP-Ausscheidung im 24-Std-Urin in UP-E												Mittelwerte einer 3 tgg. Vorperiode vor nach Diff.
	während						nach						
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6	
21) Adipositas (monosympt.M. Cushing)	335	342	466	337	268	470	161	288	330				210 379 +159
22) Nephrose	272	282	223	666	310	392	233	318	288	187	164	218	251 459 +228
23) Ulcus duod.	246	292	231	434	576	490	364	470	344	550	368	340	256 539 +283
24) veg.Dystonie	260	297	367	330	248	550	442	270	305				275 440 +165
25) Hyperacide Gastritis	346	390	314	420	488	800	1100	786	655	475			317 895 +578
26) Zustand nach Cardiolyse	294	393	270	216	150	306	267	274	218	212	302	282	319 296 - 23
27) Art.Hypertonie	360	292	402	412	317	302	232	387	289				351 372 + 21
28) Eisenmangelanämie	1384	448	257	375	306	383	766	211	548	548			363 621 +258
29) Zustand nach Hämoglobinurie	332	436	506	422	498	520	714	864	442	490	384	345	424 692 +258
30) Ulcus duod.	452	534	462	712	920	768	940	632	1140	736	844	920	483 1000 +517

Diskussion

Die vorgelegenen Versuchsergebnisse lassen über den Ursprungsort und die Regulationsmechanismen folgende Schlüsse zu:

- 1) Der größte Teil des im Urin zur Ausscheidung kommenden sogenannten Urokathepsins stammt, ähnlich wie das Uropepsin, aus der Magenschleimhaut. Nach totaler Resektion des Magens sind im Urin nur kleine, unter 10% der normalen Ausscheidung liegende Kathepsinaktivitäten nachweisbar (Versuche an Ratten und Menschen). Das Uropepsin verschwindet dagegen vollkommen.
- 2) Nach subtotaler Magenresektion ist ein statistisch gesicherter Abfall der Urokathepsinausscheidung nachweisbar ($t=4,71$); der Abfall des UK- geht parallel dem des Uropepsins ($t=3,81$, $P<0,01$).
- 3) Sichere Korrelationen zwischen der Ausscheidung des Magenkathepsins beziehungsweise -Pepsins und der Aktivität des zur gleichen Zeit im Urin nachgewiesenen Urokathepsins beziehungsweise -Pepsins konnten nicht beobachtet werden.
- 4) Auch nach einer statistisch gesicherten Erhöhung der Kathepsin- und Pepsin-Ausscheidung im Magensaft unter vagaler Reizung während einer mehrstündigen Insulinhypoglykämie konnten Veränderungen in der Ausscheidung des Urokathepsins nicht gesehen werden. Ähnliche Beobachtungen wurden nach Histamin registriert. Dagegen führte eine 3 tgg. Behandlung mit täglich 100 mg ACTH in der anschließenden 6-9 tägigen Nachperiode zu einer statistisch gesicherten Erhöhung der UK-Ausscheidung ($t=2,82$, $P<0,01$), desgleichen zu einer deutlichen Erhöhung der UP-Ausscheidung ($t=3,31$, $P<0,01$).

Die Magenschleimhaut als Ursprungsort beider Proteinasen macht es verständlich, daß Kathepsin- und Pepsinaktivität im Urin ähnlich wie im Magensaft hohe Korrelationen zeigen.

Die Urokathepsin- und Uropepsinausscheidung unterliegt offenbar jedoch nicht den gleichen Regulationsmechanismen wie die beiden entsprechenden Magenproteinasen, von denen sie abstammen.

Über Veränderungen der Fermentsekretion des Magens unter bestimmten Stimulantien, denen im Organismus eine Wirkung auf die Magensekretion zugeschrieben wird, liegen im wesentlichen Versuche über Veränderungen der Pepsinaktivität vor. Als stärkster Reiz für die Fermentsekretion wird der Vagusreiz angenommen. Der Vagus kann direkt elektrisch beziehungsweise durch bestimmte Pharmaka, sogenannte Parasympathicomimetika wie das Pilocarpin und Mecholin, sowie über die Vaguszentren in den Thalamuskernen während der Insulinhypoglykämie stimuliert werden. Eine solche Vagus-Stimulierung führt zu einem sehr pepsinreichen Saft. Die Insulinhypoglykämie hat bei dem gleichen Individuum bemerkenswert konstante Effekte auf die Sekretion zur Folge (WINKELSTEIN u. HESS, PLUMMER, BURKE u. BRADFORD, MERTEN u. FETSCHER). Man nimmt an, daß die vagalen Impulse über das Acetylcholin direkt auf die fermentproduzierenden Zellen wirken, während für die parietale Sekretion die Zwischenschaltung eines andern, wahrscheinlich humoralen Mechanismus gefordert wird (v. BABKIN). Man hat hier auf die Wirkung des sogenannten Gastrins geschlossen, da man nach i.v. Infusion von Acetylcholin keine Steigerung der Magensekretion beobachten konnte (UVNÄS, MORTON u. STAVRACKY, STAVRACKY) und da bei Exstirpation des Pylorusanteils des Magens der Vaguseffekt aufgehoben beziehungsweise reduziert gefunden wurde (STRAATEN, UVNÄS, LINDE).

./

Nach neueren Untersuchungen von PEVSNER u. GROSSMANN muß aber eine direkte Wirkung des Acetylcholins angenommen werden, da nach i.v. Injektion von Acetylcholin in die Magenarterien ein starker Effekt auf die Fundusdrüsen beobachtet wurde, und zwar nach kompletter Exstirpation des Pylorus und des gesamten Dünndarms, also aller Teile, die nach der allgemeinen Auffassung für die Gastrinproduktion verantwortlich zu machen sind. Der vagale Reiz hat also eine Wirkung auf die ferment- und säureproduzierenden Zellen. Man hätte daher erwarten können, daß unter der Voraussetzung eines direkten Übergangs von Pepsinogen aus den pepsinproduzierenden Zellen ins Blut, unter der vagalen Reizung eine verstärkte Pepsinausscheidung in den Urin erfolgen würde. Offenbar kommt es aber nur zu einer verstärkten Fermentsekretion in das Magenlumen.

Über das Histamin und seine Wirkung auf die enzymproduzierenden Zellen der Magenschleimhaut bestehen sehr verschiedene Auffassungen. Die einen Autoren lehnen eine Wirkung überhaupt ab (BOVIE u. VINEBERG, WEBSTER, GILMANN u. COWGILL; SMITH; IHRE; BJÖRKMAN, NORDEN u. UVNAS; EBRINCK); sie finden entweder überhaupt keinen Anstieg, zum Teil sogar niedrigere Fermentkonzentrationen als in der Nüchternsekretion (IHRE), oder aber nur einen begrenzten Anstieg während der ersten 20 Minuten; auch eine 2. Histamininjektion rufe keine Veränderungen oder nur einen geringen Effekt hervor (WEBSTER; GILMAN u. COWGILL; SMITH). Die Histaminwirkung beschränke sich nur auf einen sogenannten "Auswascheffekt" (GILMAN u. COWGILL), der wesentlich von der Höhe der eingetretenen Sekretionssteigerung abhängt (BJÖRKMAN, NORDEN u. UVNAS). Auch habe die Erhöhung der Histamindosis keine Steigerung zur Folge. Die anderen Autoren sehen jedoch auch nach einer einmaligen bzw. nach einer 2. Histamininjektion eine wirksame Steigerung der Enzymausscheidung (POLLAND u. BLOOMFIELD; HELMER, FOUTS u. ZERVAS; BLAKELY u. WILKINSON; POLLAND, RIVERS u. VANZANT).

Nachdem von HUNT auf Grund der sehr sorgfältigen Studien von IHRE sowie von MERTEN u. FETSCHER auf Grund eigener umfangreicher Beobachtungen signifikante Unterschiede nach einer Histamindosis sowie insbesondere unter kontinuierlicher Histamininjektion (MERTEN 1956 u. FETSCHER) gefunden wurden, besteht die von BOVIE u. VINEBERG vertretene und vielfach übernommene Auffassung, Histamin wirke selektiv auf die parietalen Zellen, nicht mehr zu recht. Daß nun auch Histamin keinen Effekt auf die Kathepsin- und Pepsinausscheidung in den Urin besitzt, also ebenso wie der vagale Reiz nur die Sekretion ins Magenlumen stimuliert, spricht für einen besonderen Regulationsmechanismus dieser mit dem Urin ausgeschiedenen Proteinase. Beachtenswert scheinen in diesem Zusammenhang Befunde von MERTEN u. SPIEGELHOF, daß eine Verstärkung des Flüssigkeitsstromes in umgekehrter Richtung aus dem Magenlumen ins Blut durch jede stärkere Flüssigkeitsaufnahme zu einer unmittelbaren und hohen Ausschüttung von Urokathepsin und Uropepsin führt. Wieweit eine kontinuierlich über längere Zeit durchgeführte Stimulierung des Vagus beziehungsweise Histaminbehandlung zu einer Veränderung der UK- und UP-Ausscheidung führt, kann nicht gesagt werden. Nach GRAY, RAMSEY u. REIFENSTEIN erfolgt nach kompletter beiderseitigen Vagotomie keine Änderung, auch eine Blockierung des Vagus durch an der Peripherie beziehungsweise den Ganglien angreifende Parasympatholytika beziehungsweise Ganglienblocker wie Antrenyl, Buscopan und Banthine haben keine Wirkung auf die UK- und UP-Ausscheidung (MERTEN u. FETSCHER). KOWALEWSKI weist darauf hin, daß nach großen subcutan verabreichten Histamindosen von 4 mg, die mit einem Antihistaminikum kombiniert wurden, ein deutlicher bis mäßiger Anstieg erfolge. Ähnliche Ergebnisse erhielten THOMANN u. TILLING nach Injektion von 3 mg.

Für unterschiedliche Regulationsmechanismen der Magen- und Uroproteinasen sprechen auch die Ergebnisse, die in Ruhe unter Grundumsatzbedingungen gewonnen wurden, nach denen keine Korrelationen zwischen der gleichzeitigen Kathepsin- und Pepsin-ausscheidung in das Magenlumen und im Urin bestehen. Die Ergebnisse widersprechen den anfangs bereits erwähnten Befunden von JANOWITZ und HOLLANDER, die unter gleichen Bedingungen hohe Korrelationskoeffizienten errechneten.

Andererseits lassen zahlreiche Befunde, die bei krankhaften Veränderungen der Magensekretion erhoben wurden, an gewisse Zusammenhänge zwischen Magensekretion und UK- beziehungsweise UP-Ausscheidung denken. So sei an die starke Erhöhung des UK- und UP im 24-Stundenurin hingewiesen, die von einer Reihe Autoren bei Kranken mit einem Ulcus duodeni mitgeteilt wurde, und etwa das 4-fache der normalen Ausscheidung erreichen kann (PODORE, BROH-KAHN und MIRSKY 1948, JANOWITZ, LEVY und HOLLANDER 1950, GRAY, BENSON, REIFENSTEIN und SPIRO 1951, GEYER und KEIBL, 1951, WESTPHAL, LÜDERITZ und KEIDERLING 1951, GOODMAN, SANDOVAL und HALSTEDT 1951, WEST und SCOTT, HIRSCHOWITZ 1953, EASTCOTT, FAWCETT und ROB, SIRCUS 1954), sowie die Herabsetzung bis zum völligen Fehlen einer UK- beziehungsweise UP-Aktivität bei Achylikern, insbesondere Perniciosakranken (WILENKO, ELLINGER und SCHOLZ, FULD und HORAYAMA, OKADA, GOTTLIEB, MERTEN 1954, SIRCUS). Bei einem Vergleich der Verdauungskraft des Magens, die an Hand der Aufspaltung eines Eiweißprobetrunkes im Magen erfaßt wurde, sowie der 24-Stunden-Urinausscheidung wurden ebenfalls Parallelen beobachtet (MERTEN 1954).

Die Dissonanz könnte in der 24-Stunden-Rhythmik der UK- und UP-Ausscheidung eine Erklärung finden, die einen starken Anstieg der Ausscheidung während der Morgenstunden mit einem Gipfel zwischen 10-12 h anschließenden Abfall mit einem Minimum zwischen 0 und 6 Uhr morgens verzeichnet (MERTEN 1953,

GEYER und KEIBL). Diese Rhythmik wird mit einer Abhängigkeit der Magensekretion von der Aktivität des Hypophysen-Nebennierenrindensystems in Zusammenhang gebracht (GEYER und KEIBL). GRAY und Mitarbeiter haben erstmalig über solchen Zusammenhang berichtet. Sie sahen während der i.v. Injektion von ACTH eine deutliche Steigerung der UP-Ausscheidung, zusammen mit einer vermehrten Ausscheidung von Glukokortikoiden im Urin. Cortison, Compound B und F hatten den gleichen Effekt wie ACTH. Andere Hormone, so Desoxycortikosteron, Nebennieren-Testikelandrogene, Progesteron und wirksame Östrogenpräparate waren wirkungslos. Parallel zur UP-Ausscheidung wurde auch eine Vermehrung beziehungsweise Verminderung der 17-Ketosteroide im Urin bei gesunden weiblichen Personen gefunden. Aus den Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe wurde weiter auf Veränderungen bei Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen hingewiesen, so auf krankhaft gesteigerte Hypophysen- und Nebennierenrindenaktivität beim M.Cushing und bei NNR-tumoren, die mit einer stark erhöhten Ausscheidung von UK und UP einhergehen, beziehungsweise bei erniedrigter Aktivität, so beim M.Addison und bei Hypopituitarismus, die durch eine starke Erniedrigung des UK und UP gekennzeichnet sind.

Das ACTH ist offenbar eine der wichtigsten körpereigenen Substanzen, die den Übergang der Magenproteinasen ins Blut beeinflussen.

Mit den vorgetragenen Befunden findet auch die Erhöhung des UK/UP bei Infektionskrankheiten und andern mit stärkeren Abwehrreaktionen des Körpers einhergehenden Krankheitsprozessen ihre Erklärung, bei denen eine erhöhte Tätigkeit der Hypophyse und der Nebennierenrinde bekannt ist. Sie muß als ein Zeichen einer gesteigerten unspezifischen Abwehr des Organismus angesehen werden, was schon 1948 von MERTEN im Zusammenhang mit der Tuberkulose vermutet wurde.

Zusammenfassung

Nach Versuchsergebnissen, die an Ratten und Menschen nach einer Totalresektion des Magens gewonnen wurden, verschwindet der größte Teil des Urokathepsins, einer im schwach sauren Bereich wirksamen Proteinase, aus dem Urin ($t_{UK} = 4,705$, $t_{UP} = 3,81$); damit stammt auch das Urokathepsin, ähnlich wie das Uropepsin, zum größten Teil aus der Magenschleimhaut, während ein kleiner Anteil anderen Ursprungs (Leucocyten, Gewebszellen) ist.

Nach subtotaler Magenresektion ist ein statistisch nachweisbarer Abfall der UK-Ausscheidung in Parallele zur Uropepsinausscheidung nachweisbar ($t_{UK} = 4,71$, $t_{UP} = 3,81$, $P < 0,01$).

Zwischen der Aktivität der zur gleichen Zeit im Magensaft und Urin ausgeschiedenen Proteinasen bestehen in der Ruhesekretion keine sicheren Korrelationen. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Befunden von JANOWITZ und HOLLANDER.

Während es unter Histamin und Insulin (vagaler Reizung) zu einer statistisch gesicherten Erhöhung des Magensaft-Pepsins und -Kathepsins kommt, fehlt ein wesentlicher Anstieg des Urokathepsins und Uropepsins. Die einzigen Substanzen, die einen gesicherten Anstieg der Uroproteinasen herbeiführen, sind das ACTH und Cortison ($t_{UK} = 2,82$, $t_{UP} = 3,31$, $P < 0,01$).

Die Bedeutung der Erhöhung der Uroproteinasen wird diskutiert.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) Balfour D.L., Preston F.W., : Gastroenterology 10,880 (1948)
and Bollman L.
- 2) Bjorkman G., Norden A. : Acta physiol.scand.
and Uvnas B. (Stockholm) 10,108 (1943)
- 3) Blakeley A.P. and : Brit.J.exp.Path. 14,349 (1933)
Wilkinson J.F.
- 4) Bornstein S. and Eichen S. : Proc.Soc.exp.Biol.and Med.
86,619 (1954)
- 5) Bowie D.J. and : Anat.exp.Physiol. 25,247(1927)
Vineberg A.M.
- 6) Broh-Kahn R.H., Podore C.J. : J.Clin.Invest. 27,825 (1948)
and Mirsky, J.A.
- 7) Bucher G.R. : Gastroenterology 8, 627 (1947)
- 8) Bucher G.R. and Anderson A. : Federation Proc. 7, 16 (1948)
- 9) Bucher G.R. IVY A.C. : Am.J.Physiol. 150, 415 (1947)
- 10) Eastcott, H.H.G., Fawcett, : Lancet 1953 I, 1068
J.K. and Rob C.G.
- 11) Folin O. and : Biol.chem. 73,627 - 650(1927)
Ciocalteu J.
- 12) Faarsworth E.B., Speer E. : J.Lab. and Clin.Med.
and Alt H.L. 31, 1025 (1946)
- 13) Frouin A. : Soc. de Biol. 56, 204 (1904)
- 14) Fuld E. und Hirayama K. : Berl.Klin.Wschr.47,1026 (1910)
- 15) Geyer G. und Keibl E. : Wien.med.Wschr. 1953, 748
- 16) Gilman A. and Cowgill G.R. : this Journ. 97, 124, 1931
- 17) Goodman R.D., Sandoval E. : J.labor.a.clin.Med. (Am.)
and Halsted J.A. 40, 872 (1952)
- 18) Gottlieb E. : Scand.Arch.Physiol.46, 1(1924)
- 19) Gray S.J., Benson J.A. and : Proc.Soc.exp.Biol.and Med.
Reifenstein R.W., 78, 338 (1951)
- 20) Gray S.J., Spiro H.M. and : The Blakiston Comp.,
Reifenstein R.W.: Philadelphia a.Toronto 1950
- 21) Gray S.J., Benson J.A., : J.amer.Med.Assoc.147,1529(1951)
Reifenstein R.W. a.Spiro H.J
- 22) Helmer O.M., Fonta P.J. : J.Clin.Invest. 11,1129 (1932)
and Zervas L.G.
- 23) Hirschowitz B.I. : Lancet 1953 1, 66
- 24) Henseler A. : Inaug. Diss. Köln 1945
- 25) Janowitz H.D. and : J.appl.Physiol.4, 53 (1951)
Hollander F.
- 26) Janowitz H.D. Levy M.H. : Am.J.M.Sc.220, 679 (1950)
and Hollander F.
- 27) Keiderling W. : Habil.Schrift.Med.Freiburg 1952

- 28) Kowalewski K. : Acta gastro-enterol.geg.
17, 832-839 (1954)
- 29) Lim R. K.S. : Am.J.Physiol.69, 318 (1924)
- 30) Linde S. : Acta Physiol.Scand.
21, Suppl. 74 (1950)
- 31) Merten R. : Klin.Wschr.1947, 401;
1948, 260.
- 32) Merten R. : Zeitsch.f.d.ges.exp.Medizin
Bd.123, 332-350 (1954)
- 33) Merten R. : 4.Konf.Internat.Ges.f.Biol.
Rhythmusforschung, Basel 1953;
Acta med.scand (Stockholm)
152, Suppl.30, 192 (1955)
- 34) Merten R. und Spiegelhoff W.: Verh.dtsch.Ges.inn.Med.59.Kon-
greß Wiesbaden 1953, 390
- 35) Merten R. und Ratzer H. : Klin.Wschr.1949, 587
- 36) Merten R. und Woyta H. : Zeitsch.f.d.ges.exp.Medizin
Bd.123, 315-325 (1954)
- 37) Mireky J.A., Block S. : J.Clin.Invest.27, 818 (1948)
Osher S. and Broh-Kahn R.H.
- 38) Okada S. : Mitt.Med.Fak.Univ.Tokio
1913, XI, 293.
- 39) Plevsner L. and : Gastroenterology 28, 493(1955)
Grossmann M.I.
- 40) Plummer K., Burke J.O. and : Gastroenterology 18, 197,
Bradford S.C. 218 (1951)
- 41) Podore C.J., Broh-Kahn R.H. : J.Clin.Invest.27,834 (1948)
and Mirky J.A.
- 42) Polland W.S. : J.Clin.Invest.11, 449 (1932)
Arch.Int.Med.52, 903 (1933)
- 43) Polland W.S. and : J.Clin.Invest.9, 107 (1931);
Bloomfield A.L. 7, 45, 57 (1929)
- 44) Rivers A.B. and : Am.J.Org.Dis. 4, 304 (1937)
Vanzant R.R.
- 45) Smith, E.R.B. : J.Gen.Physiol.17, 35 (1933)
- 46) Straaten T. : Arch.Klin.Chir. 176, 236(1933)
- 47) Spiro H.M., Reifenstein R.W.: J.Lab.Clin.Med.35,899 (1950)
and Gray S.J.
- 48) Strehler E. : Schweiz.med.Wschr.1954, 99-103
- 49) Voigt W. : Biochem.Zeitsch. 142,101 (1923)

- 50) West P.M., Ellis F.W. : J.Lab.Clin.Med.39, 159 (1952)
and Scott B.L.
- 51) Westphal O., Lüderitz O. : Bull.Schweiz.Akad.Med.Wiss.
und Keiderling W. 8, 100 (1952)
- 52) Wilenko G.G. : Berliner Klin.Wschr.
45, 1060 (1908)

L e b e n s l a u f .

Am 6. September 1924 wurde ich in Schifferstadt (Pfalz) als 2. Kind des Kaufmanns Georg S e l l i n g e r und seiner Ehefrau Barbara, geb. S c h l i n d w e i n , geboren. In Schifferstadt besuchte ich 5 Jahre die Volksschule, um dann in Speyer/Rhein bis zur Einberufung zur Wehrmach im Februar 1943 das hum. Gymnasium zu besuchen.

Nach dem Kriege legte ich dann bei den Vorsemesterkursen in Heidelberg meine Reifeprüfung ab (1947). Anschließend begann ich in Mainz meine medizinischen Studien. Mein vorklinisches Studium war mehrfach durch Krankheit unterbrochen, sodaß ich erst 1951 meine ärztliche Vorprüfung bestehen konnte. Im Februar 1954 begann ich mit der Ablegung meines medizinischen Staatsexamens, das ich im Juli 1954 beendete.

Seit der Beendigung des Staatsexamens arbeite ich auf der chir. Abteilung des St. Marienkrankenhauses in Ludwigshafen - Gartenstadt.

